

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 avril 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/032967 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 45/06, 31/4439, 31/122, A61P 3/04, 3/10

(74) Représentant commun : LABORATOIRES SERVIER;

12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002986

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,

BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :

10 octobre 2003 (10.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,

LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12646 11 octobre 2002 (11.10.2002) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : LES  
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la  
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). CENTRE  
NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
[FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16  
(FR).

(48) Date de publication de la présente version corrigée:

6 mai 2005

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
CASTEILLA, Louis [FR/FR]; 46, avenue des Trou-  
badours, F-31750 Escalquens (FR). PENICAUD, Luc  
[FR/FR]; 32, rue de Puymaurin, F-31400 Toulouse (FR).  
DACQUET, Catherine [FR/FR]; 5, rue des Dardanelles,  
F-75017 Paris (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue  
du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR).

(15) Renseignements relatifs à la correction:

voir la Gazette du PCT n° 18/2005 du 6 mai 2005, Section II

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: ASSOCIATION BETWEEN A PPAR LIGAND AND AN ANTIOXIDANT AGENT AND USE THEREOF FOR  
TREATING OBESITY

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES PPAR ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET UTILISATION DANS LE  
TRAITEMENT DE L'OBESITE

(57) Abstract: The invention concerns an association containing one or more ligands of the peroxisome proliferator activated re-  
ceptors and an antioxidant agent. The invention is applicable to medicines.

(57) Abrégé : Association contenant un ou plusieurs ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent  
antioxydant. Médicaments.

WO 2004/032967 A1

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
22 avril 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/032967 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 45/06, 31/4439, 31/122, A61P 3/04, 3/10

(74) Représentant commun : LABORATOIRES SERVIER;  
12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002986

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :

10 octobre 2003 (10.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12646 11 octobre 2002 (11.10.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LABO-  
RATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la Défense,  
F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : CENTRE  
NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
[FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16  
(FR). CASTELLA, Louis [FR/FR]; 46, avenue des Trou-  
badours, F-31750 Escalquens (FR). PENICAUD, Luc  
[FR/FR]; 32, rue de Puymaurin, F-31400 Toulouse (FR).  
DACQUET, Catherine [FR/FR]; 5, rue des Dardanelles,  
F-75017 Paris (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue  
du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ASSOCIATION BETWEEN A PPAR LIGAND AND AN ANTIOXIDANT AGENT AND USE THEREOF FOR TREATING OBESITY

(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES PPAR ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

(57) Abstract: The invention concerns an association containing one or more ligands of the peroxisome proliferator activated receptors and an antioxidant agent. The invention is applicable to medicines.

(57) Abrégé : Association contenant un ou plusieurs ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent antioxydant. Médicaments.

**ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES PPAR ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET UTILISATION  
DANS LE TRAITEMENT DE L'OBESITE**

5 La présente invention concerne l'association entre un ou plusieurs ligands sélectifs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR) et un agent antioxydant et son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

10 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un désordre chronique de déséquilibre énergétique caractérisé par un excès de prise énergétique à long terme comparé à une dépense énergétique limitée entraînant le stockage de cet excès d'énergie sous forme de tissu adipeux blanc.

15 Les surcharges en tissus adipeux contribuent directement à des problèmes de fatigue, d'essoufflement, d'apnée du sommeil et d'ostéoarthrite.

20 L'obésité est un facteur de risque bien établi pour le développement de l'insulino-résistance, de la dyslipidémie et en dernier lieu du diabète non insulino-dépendant. C'est un facteur favorisant les maladies cardiovasculaires et elle est associée à une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

25 La stratégie pharmacologique pour réduire l'obésité présente deux alternative : soit réduire la masse grasse en modifiant les entrées énergétiques et/ou en modifiant la répartition des nutriments entre la graisse et les tissus maigres, soit s'opposer ou réverser les conséquences métaboliques de l'augmentation de masse grasse sans nécessairement avoir un impact sur le degré d'obésité par lui-même.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

Parmi les composés capables de favoriser les métabolismes lipidique et glucidique, les ligands sélectifs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisome ou PPAR sont des composés particulièrement intéressants.

Les PPAR(s) sont une famille de récepteurs nucléaires hormonaux comprenant trois sous-types distincts :  $\alpha$ ,  $\beta$  (encore appelé  $\delta$  ou NUC1) et  $\gamma$  (qui présente trois isoformes :  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  et  $\gamma_3$ ).

5 Ils ont été initialement clonés comme des récepteurs nucléaires qui médient les effets de proliférateurs de peroxisomes sur la transcription génique, mais il est clair qu'un très grand nombre de composés naturels comme les eicosanoïdes et les acides gras peuvent également activer les PPAR(s).

10 Comme un certain nombre d'autres récepteurs nucléaires aux hormones, les protéines PPAR(s) se lient sur des promoteurs sous la forme d'hétérodimères avec le récepteur à l'acide 9 cis rétinolique : RXR. L'hétérodimère PPAR/RXR peut être activé par la liaison d'un ligand spécifique de l'un des deux récepteurs mais l'activation maximale s'effectue avec la présence de deux ligands.

Les PPAR(s) sont des facteurs de transcription, dépendants des ligands, ce qui signifie que l'activation de la transcription des gènes cibles dépend strictement de la liaison du ligand.

15 Certains ligands comme les acides gras mono ou polyinsaturés ou les acides gras saturés se lient sur les trois sous-types de récepteurs. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne comme l'acide linoléique ou des acides gras conjugués ou oxydés se lient avec une haute affinité sur PPAR $\alpha$ .

20 La plus importante fonction des PPAR(s) provient de leur expression tissu-dépendante et de l'identité de leurs gènes cibles très souvent impliqués exclusivement dans le transport et le métabolisme des lipides et des carbohydrates.

25 La souris PPAR $\alpha$  KO développe de l'obésité et de l'hypertriglycémie même si la prise calorique quotidienne n'augmente pas. Ces effets sont expliqués en grande partie par la réduction de la capture des acides gras par le foie et l'inhibition de leur oxydation (J. Biol. Chem., 1998, 273, 29577-29585).

- 4 -

Le foie est un organe à capacité oxydative pour les acides gras. Lorsque l'oxydation hépatique des acides gras est optimisée, la thermogénèse s'enclenche et transforme l'énergie disponible en chaleur avec diminution du quotient respiratoire et augmentation de la vitesse du métabolisme basal. Ces circonstances sont très favorables à la perte de tissu adipeux (Med. Hypotheses, 1999, 52(5), 407-416).

La stratégie consistant à désinhiber les processus enzymatiques de l'oxydation hépatique des acides gras tout en assurant une stimulation transcriptionnelle des gènes activés par les PPAR(s) et impliqués dans les processus métaboliques lipidique et glucidique doit aboutir à une diminution des acides gras libres plasmatiques et une lipolyse modérée des adipocytes constituant le tissu adipeux viscéral entraînant à long terme une régression de l'obésité viscérale et donc une perte de poids corporel.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un ou plusieurs composés ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent antioxydant.

Cette association présente des propriétés pharmacologiques tout à fait remarquables dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, les ligands PPAR selon l'invention sont des ligands sélectifs des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et/ou  $\gamma$ .

Avantageusement, l'association selon l'invention contient un ligand sélectif PPAR $\alpha$  et un ligand sélectif PPAR $\gamma$ .

Une variante avantageuse concerne l'association selon l'invention dans laquelle le ligand PPAR est un ligand mixte des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et  $\gamma$ .

Les ligands PPAR $\alpha$  et/ou  $\gamma$  selon l'invention sont avantageusement représentés par le gemfibrozyl, le WY-14,643, la pioglitazone et encore plus préférentiellement par la rosiglitazone.

Les ligands PPAR selon l'invention sont également représentés par les composés décrits dans les demandes WO 9736579, WO 9731907, WO9728115, WO9638415, WO9727857, WO9725042, WO9701420, WO9640128, WO2000064888 et WO2000064876.

Les agents antioxydants selon l'invention sont représentés par différentes catégories de composés :

- des agents antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres,
- des agents antilipoperoxydants,
- des agents chélatants,
- des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E.

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>, qui agit en tant que piègeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés ligands PPAR et antioxydants selon l'association font également partie intégrante de l'invention.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'association préférée selon l'invention est la rosiglitazone et le coenzyme Q<sub>10</sub>.

Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un ou plusieurs composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre ces deux classes de composés permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel ( $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ ) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité ( $IMC \geq 30$ ) et les surcharges pondérales ( $25 < IMC < 30$ ) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulphonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8<sup>th</sup> International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, l'ostéoarthrite, plusieurs formes de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).



L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

L'invention concerne donc l'utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité ainsi que des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne donc l'utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité ainsi que des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un ou plusieurs dérivés favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et plus particulièrement un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et

s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

**EXEMPLE A : Variation du poids corporel**

- 5 Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Ces souris sont diabétiques (type II) et souffrent d'hyperglycémie, d'hypertriglycémie et d'hyperinsulinémie. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, ces souris sont traitées à
- 10 la rosiglitazone (antidiabétique) seule ou en association avec le coenzyme Q<sub>10</sub>. Les molécules sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 14 jours dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H<sub>2</sub>O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 14 jours de traitement est relevé.
- 15 Le traitement avec la rosiglitazone seule conduit à une augmentation de poids des souris supérieure ou égale à 5 grammes correspondant environ à 10% de plus que leur poids initial. L'association rosiglitazone+coenzyme Q<sub>10</sub> permet de réverser cette prise de poids d'au moins 50% et met en évidence l'efficacité de l'association dans la réduction du poids corporel.

20 **EXEMPLE B : Composition pharmaceutique**

100 comprimés dosés à 30 mg de rosiglitazone et 10 mg de coenzyme Q<sub>10</sub>

	Rosiglitazone .....	3 g
	Coenzyme Q <sub>10</sub> .....	1 g
	Amidon de blé .....	20 g
25	Amidon de maïs.....	20 g
	Lactose.....	30 g

- 9 -

Stéarate de magnésium ..... 2 g  
Silice ..... 1 g  
Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

**REVENDICATIONS**

1. Association contenant 1) un agent antioxydant et 2) un ligand PPAR mixte des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et  $\gamma$ , ou un ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel  $\alpha$  et un ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel  $\gamma$ .
- 5 2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est un ligand mixte des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et  $\gamma$ .
3. Association selon la revendication 1 contenant un ligand sélectif du sous-type réceptoriel  $\alpha$  et un ligand sélectif du sous-type réceptoriel  $\gamma$ .
- 10 4. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel  $\gamma$  est la rosiglitazone ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>.
6. Association qui est la rosiglitazone et le coenzyme Q<sub>10</sub>.
- 15 7. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un ou plusieurs ligands PPAR en association avec un agent antioxydant selon l'une des revendications 1 à 6 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
8. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.
- 20 9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

5 11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

10 13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.

15 14. Utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

15. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

20 16. Utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

17. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

18. Utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

5 19. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

10 20. Utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

21. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

15 22. Utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

20 23. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

25 24. Utilisation d'une association contenant un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.

**25. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 6 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02986

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/4439 A61K31/122 A61P3/04 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/34259 A (FOURNIER LABORATORIES IRELAND) 2 May 2002 (2002-05-02) claims 1,3-5,8 page 6, line 29 - page 7, line 5	1-3,5, 7-13
X	WO 97/28149 A (MERCK) 7 August 1997 (1997-08-07) claims 1,6,14 page 5, lines 33,34 page 10, lines 12-18 page 15, lines 16-33	1-3,7-13
X	WO 02/064549 A (PFIZER PRODUCTS) 22 August 2002 (2002-08-22) claims 1,15 page 1, lines 3-7 page 13, line 18 - page 14, line 2 page 20, line 1	1-3,7-25



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

3 March 2004

Date of mailing of the International search report

10/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bochelen, D



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02986

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/060388 A (MERCK) 8 August 2002 (2002-08-08) claims 1,18 page 1, lines 6-10 page 24, line 22 - page 25, line 9 page 61, line 30 - page 62, line 14 -----	1-3,7-25
X	WO 02/064094 A (MERCK) 22 August 2002 (2002-08-22) claims 1,33,34 page 1, lines 6-10 page 6, lines 16-29 page 33, lines 9-30 -----	1-3,7-25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 03/02986

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0234259	A	02-05-2002	AU 2176502 A	06-05-2002
			BR 0114701 A	18-11-2003
			CA 2426625 A1	02-05-2002
			CN 1471390 T	28-01-2004
			EE 200300165 A	16-06-2003
			WO 0234259 A1	02-05-2002
			EP 1328266 A1	23-07-2003
			NO 20031851 A	24-06-2003
			SK 5082003 A3	04-11-2003
			US 2004022778 A1	05-02-2004
WO 9728149	A	07-08-1997	AT 245622 T	15-08-2003
			AU 1856997 A	22-08-1997
			AU 721452 B2	06-07-2000
			AU 2115997 A	22-08-1997
			CA 2245529 A1	07-08-1997
			DE 69723680 D1	28-08-2003
			EP 0888278 A1	07-01-1999
			JP 2002503202 T	29-01-2002
			WO 9728115 A1	07-08-1997
			WO 9728149 A1	07-08-1997
			AU 712607 B2	11-11-1999
			AU 1858197 A	22-08-1997
			CA 2244831 A1	07-08-1997
			EP 1011651 A1	28-06-2000
			JP 2000504021 T	04-04-2000
			WO 9727847 A1	07-08-1997
			AU 719146 B2	04-05-2000
			AU 2250797 A	22-08-1997
			CA 2245524 A1	07-08-1997
			EP 0904079 A1	31-03-1999
			JP 2002515865 T	28-05-2002
			WO 9727857 A1	07-08-1997
			AT 236137 T	15-04-2003
			AU 708055 B2	29-07-1999
			AU 1856397 A	22-08-1997
			CA 2244836 A1	07-08-1997
			DE 69720429 D1	08-05-2003
			DE 69720429 T2	15-01-2004
			EP 0882029 A1	09-12-1998
			ES 2194179 T3	16-11-2003
			JP 2002503203 T	29-01-2002
			WO 9728137 A1	07-08-1997
			US 5859051 A	12-01-1999
			US 6090836 A	18-07-2000
			ZA 9700824 A	30-10-1998
			US 6020382 A	01-02-2000
			US 5847008 A	08-12-1998
			AU 719663 B2	11-05-2000
			AU 5615298 A	17-07-1998
			CA 2275394 A1	02-07-1998
			EP 0948327 A1	13-10-1999
			JP 2001511767 T	14-08-2001
			WO 9827974 A1	02-07-1998
			US 6160000 A	12-12-2000
			US 6515015 B1	04-02-2003
			US 6090839 A	18-07-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 03/02986

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0264549	A	22-08-2002	BR 0207285 A	10-02-2004
			CA 2438551 A1	22-08-2002
			EP 1360172 A1	12-11-2003
			WO 02064549 A1	22-08-2002
			US 2002165282 A1	07-11-2002
WO 0260388	A	08-08-2002	CA 2434491 A1	08-08-2002
			EP 1357908 A2	05-11-2003
			WO 02060388 A2	08-08-2002
			US 2002100854 A1	01-08-2002
WO 0264094	A	22-08-2002	CA 2437118 A1	22-08-2002
			EP 1366012 A2	03-12-2003
			WO 02064094 A2	22-08-2002